

ОБЗОРЫ

Т. В. Шаколо, О. М. Хишова

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В статье описана роль гелеобразователей в составе дерматологических гелей. Представлен биофармацевтический и технологический подход к выбору вспомогательных веществ при получении лекарственных гелей. Показано, что наиболее современными и перспективными гелеобразователями являются макроголы.

Установлено, что в Республике Беларусь в настоящее время зарегистрировано 96 лекарственных средств в виде гелей, обладающих различными терапевтическими свойствами. Из них 29% производятся в Республике Беларусь, наибольшую долю составляют гели, содержащие в качестве активных фармацевтических ингредиентов нестероидные противовоспалительные средства и антиагреганты.

Ключевые слова: гели, гелеобразователи, макроголы, фармацевтический рынок, ассортимент.

ВВЕДЕНИЕ

Научный подход к более детальному изучению строения и физиологических функций кожных покровов обусловил появление на фармацевтическом рынке мягких лекарственных средств (МЛС) в форме гелей, которые обеспечивают как трансдермальное, так и местное диадермальное высвобождение активного фармацевтического ингредиента (АФИ).

Государственная фармакопея Республики Беларусь определяет гель как раствор, превращенный в гель при добавлении к нему гелеобразователя.

По внешнему виду гель – студенистая масса, которая способна сохранять форму, обладает упругостью и пластичностью [1].

Гели – это системы, способные утрачивать текучесть. Под воздействием молекулярных сил сцепления макромолекул или коллоидных частиц полимеров образуется сетка из пространственных ячеек, которые заполняются растворителем [1, 2]. В процессе гелеобразования за счет образования связей между молекулами и надмолекулярными структурами по всей системе образуется пространственная сетка. Надмолекулярные структуры могут быть представлены частицами новой фазы концентрированного раствора полимера и находиться в его разбавленном растворе [3, 4].

Таким образом, гель – это переходное состояние системы полимер-растворитель,

которое характеризуется резким увеличением вязкости и потерей текучести.

Выделяют разбавленные и концентрированные гели, гидрогели и олеогели.

В составе гидрофобных гелей (олеогелей) содержатся гидрофобные растворители (растительные масла, вазелиновое масло и др.), а в качестве гелеобразователей применяют кремния диоксид, полиэтилен и др. [1, 5, 6].

Гидрофильные гели содержат в своем составе гидрофильные гелеобразователи, такие как макроголы, производные целлюлозы, карбомеры, коллодий, а также воду или различные гидрофильные растворители (спирт, пропиленгликоль, глицерол) [1, 2, 5]. Гидрогели являются перспективной лекарственной формой, так как их значение pH близко к pH поверхности кожи, они не закупоривают поры кожи. С технологической точки зрения, гидрогели имеют следующие преимущества: простота изготовления, возможность присутствия в геле как гидрофильных, так и гидрофобных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), также можно получить суспензионные гели.

Форма и пути введения лекарственного средства (ЛС) имеют существенное значение для фармакотерапии того или иного заболевания кожи. Местное применение гелей имеет достаточно широкий спектр фармакологического действия, направленного на обезболивание и снятие вос-

паления, отеков и гематом, способствует уменьшению раздражающего действия на ткани, улучшает микроциркуляцию, стимулирует регенерацию тканей и ускоряет резорбцию.

Кроме того, некоторые гели представляют собой трансдермальные терапевтические системы. В течение длительного времени для лечения кожных заболеваний широко применяются ЛС местного высвобождения ДВ с целью внешнего воздействия на патологические процессы. Например, гели, содержащие в качестве АФИ диклофенак натрия, оказывают обезболивающее и противовоспалительное действие [1, 3].

МЛС должно оказывать максимальное терапевтическое воздействие, поэтому технология его получения должна зависеть не только от физико-химических свойств АФИ, но и патогенеза заболевания, для лечения которого оно будет применяться [7, 8].

Цель настоящей работы – обзор современных гелеобразователей, их физико-химических, терапевтических и технологических свойств с целью выбора оптимального гелеобразователя для получения дерматологических гелей, а также анализ ассортимента МЛС, зарегистрированных в Республике Беларусь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования явились литературные источники, интернет-ресурсы, содержащие информацию по исследованиям свойств медицинских гелей и гелеобразователей. Анализ ассортимента МЛС проводили по данным Государственного реестра лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь [9].

В работе использованы методы анализа, сравнения и группировки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармацевтическая разработка МЛС включает в себя этап разработки (выбора) лекарственной формы (ЛФ).

Выбор вспомогательных веществ (ВВ), их количественное содержание и характеристики могут влиять на функциональные свойства ЛС. ВВ должны соответствовать назначению ЛФ. Основными ВВ в составе гелей являются гелеобразователи.

С точки зрения современной фарма-

цевтической науки гелеобразователи, используемые при получении гелей, не являются индифферентными носителями АФИ. Количество ДВ, высвободившегося из МЛС, зависит от природы ВВ в составе основы. Природа и свойства компонентов основы МЛС влияют также на скорость высвобождения и резорбцию ДВ из МЛС.

Использование ВВ в составе основы МЛС должно быть научно обосновано с целью сохранения терапевтического эффекта. При фармацевтической разработке состава МЛС необходимо учитывать совместимость ДВ с компонентами основы, взаимодействие ВВ с АФИ в процессе получения МЛС, а также в готовом ЛС [5, 9].

Взаимодействие ВВ и ДВ (комплексобразование, адсорбция) влияет на скорость и полноту всасывания ДВ. Номенклатура ВВ, входящих в состав основ для МЛС, на сегодняшний день весьма разнообразна, что дает возможность улучшить качество и повысить биологическую доступность МЛС.

С помощью различных комбинаций ВВ можно влиять на биодоступность АФИ, процессы накопления и высвобождения и, тем самым, добиваться модификации действия МЛС [3, 4, 10].

С точки зрения технологии, гель – это лекарственное средство, которое представляет собой раствор АФИ, превращенный в гель посредством добавления гелеобразователя [11]. Основной функцией гелеобразователей можно считать образование гелевой структуры различной прочности и повышение вязкости ЛС. Важным их свойством, оказывающим в дальнейшем влияние на биодоступность ДВ, является их полное растворение, которое обеспечивается химической природой. От молекулярной массы и гигроскопических свойств гелеобразующей субстанции зависят реологические свойства геля.

Гелеобразователи придают МЛС свойства структурированной высокодисперсной системы с жидкой дисперсионной средой, которая заполняет каркас, образованный частицами дисперсной фазы [12, 6].

Современные гелеобразователи способны обеспечивать наибольшее высвобождение АФИ, что способствует достижению максимального терапевтического эффекта МЛС. Для лечения гнойных инфицированных ран предпочтительнее применять гидрогели.

На основании сведений научной литературы нами были проанализированы физико-химические и технологические свойства гелеобразователей различной природы.

Гидрофильные гелеобразователи обладают определенными физико-химическими свойствами. Они могут вступать в различные взаимодействия с АФИ и биологическими средами организма (межтканевой жидкостью).

Гидрофильные гелеобразователи могут состоять из растворимых и набухающих в воде компонентов. Примерами гидрофильных гелеобразователей являются раствор коллагена 5%, растворы метилцеллюлозы в концентрации до 7% включительно, раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы 4-7%, различные сочетания макрогелов, а также другие полимеры.

Источниками гелеобразователей полисахаридной природы (крахмалы, пектины и камеди) являются высшие растения. Данные гелеобразующие вещества имеют ряд недостатков, основным из которых является их способность к микробной контаминации [13, 14]. Исходные полисахариды можно подвергать химической, физической или ферментативной модификации с целью получения необходимых технологических функций гелеобразователей [14, 15].

Химическая природа гелеобразователей в соответствии с ГФ РБ весьма разнообразна. Они могут быть представлены натуральными природными веществами животного (желатин) и растительного (пектин, агароиды, камеди) происхождения. Могут быть получены искусственным (полусинтетическим) путем. Из природных источников полусинтетическим способом получают модифицированные крахмалы и различные производные целлюлозы.

Макрогелы – это группа гелеобразователей, которая достаточно изучена и широко применяется для получения МЛС различной консистенции. Макрогелы применяют в фармации с 1939 года. Их получают полимеризацией этилена оксида или поликонденсацией этиленгликоля. В зависимости от степени полимеризации они могут быть жидкими (Макрогол-200, 300, 400, 600), мягкими (Макрогол-1000, 1500), плотными (Макрогол-2000, 4000, 6000) или твердыми плотными (Макрогол-20000, 35000).

Гели, содержащие в качестве основы макрогелы, широко применяются в медицинской практике. Они характеризуются малой токсичностью, растворимостью в воде и других полярных растворителях, устойчивостью к действию света, температуры, влаги. Проявляют малую чувствительность к введению в их состав электролитов и изменениям pH, не подвергаются микробной контаминации [14, 16].

К положительным свойствам макрогелов как гелеобразователей можно отнести стабильность их физико-химических показателей при хранении, устойчивость к микробной контаминации и постоянство pH среды.

К недостаткам макрогелов как гелеобразователей относится способность поглощать большое количество воды, и в дальнейшем это приводит к обезвоживанию слизистых оболочек при их применении. Также отмечен ряд несовместимостей макрогелов с такими веществами, как антибиотики, соли серебра, ртути, салицилаты и т. д. [13, 14, 15].

Путем сочетания макрогелов различной молекулярной массы можно получить основу с высокой осмотической активностью. Такая основа способна очищать рану, впитывать раневое отделяемое и приводить к отторжению некротических масс.

По своей силе осмотический эффект макрогелов превосходит 10% раствор натрия хлорида в 20 раз, а по продолжительности – в 10 раз. Гели, содержащие в своём составе макрогелы, можно применять для адсорбции раневого экссудата, токсинов, продуктов распада тканей, биологически активных веществ, липосомальных ферментов, медиаторов воспалительного процесса [13, 15, 17].

Получение гидрогелей посредством растворения АФИ в макрогелах повышает их дисперсность и обеспечивает максимальное высвобождение и всасывание ДВ, а в конечном итоге увеличивает активность МЛС.

Макрогелы способны образовывать комплексные соединения с АФИ и тем самым обеспечивать их проникновение в более глубокие кожные слои, где локализуются микроорганизмы. Потенцирующая способность макрогелов усиливается в условиях воспалительного процесса в открытой ране.

Гели, содержащие макроголы, обладают осмотическим действием за счет способности образовывать нестабильные комплексные соединения с водой с возникновением водородных связей. Жидкие макроголы (макрогол – 400) способны обеспечить проникновение ЛС в ткани раны, где сосредоточен экссудат. Твердые макроголы (макрогол-35000), локализуясь в ране, способны связывать раневой экссудат, тем самым перемещая его в повязку, где затем происходит его испарение.

Этот процесс может повторяться в результате присоединения воды к освободившимся молекулам макрогола-35000. Данное явление весьма актуально при местном лечении химических и термических ожогов и инфицированных ран [3, 16, 18].

Нами установлено, что на момент исследования в Республике Беларусь было зарегистрировано 305 наименований МЛС, наносимых на кожу. Из них 31,5% составляют гели (96 наименований), 44% – мази (134 наименования), оставшиеся 75 наименований МЛС представлены такими лекарственными формами, как пасты, линименты и кремы. Среди зарегистрированных МЛС в форме гелей 19 наименований (19,8%) являются оригинальными ЛС, 3 наименования (3,1%) – инновационными ЛС и 74 наименования (77,1%) – генерическими ЛС [8].

В ассортимент гелей, зарегистрированных в Республике Беларусь, входят ЛС, обладающие различными терапевтическими свойствами. Структура ассортимента представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Ассортимент гелей, зарегистрированных в Республики Беларусь (по данным государственного реестра лекарственных средств РБ на 11.09.2018)

№ п/п	Фармакотерапевтическая группа, указанная в инструкции по применению МЛС	Кол-во наименований гелей в группе	Удельный вес группы, %	Отечественные гели, кол-во наименований	Импортируемые гели, кол-во наименований	Соотношение удельного веса гелей в %, отечественные/ импортные
1	Антисептики	4	4,2	2	2	2,1 / 2,1
2	Местные анестетики	3	3,1	-	3	0 / 3,1
3	Нестероидные противовоспалительные средства	25	26,0	12	13	12,5 / 13,5
4	Противовоспалительные	8	8,3	1	7	1,0 / 7,3
5	Противомикробные, в т.ч. антибиотики	10	10,4	3	7	3,1 / 7,3
6	Противогрибковые	10	10,4	2	8	2,1 / 8,3
7	Антиагреганты	14	14,6	13	1	13,5 / 1,0
8	Контрацептивы	6	6,2	-	6	0 / 6,2
9	Стоматологические	4	4,2	3	1	3,1 / 1,0
10	Офтальмологические	4	4,2	-	4	0 / 4,2
11	Прочие противоаллергические	4	4,2	1	3	1,0 / 3,1
12	Гормональные	4	4,2	-	4	0 / 4,2
Всего:		96	100	37	59	38,5 / 61,5

Как видно из таблицы 1, в ассортименте гелей на фармацевтическом рынке Республики Беларусь наиболее высокий удельный вес занимают гели, содержащие НПВС – 26,0%, антиагреганты – 14,6%, противомикробные и противогрибковые – по 10,4%.

На рисунке 1 представлена структура ассортимента гелей, зарегистрированных в Республике Беларусь, в зависимости от страны производства.

На фармацевтический рынок Респу-

блики Беларусь гели поставляют более 30 фармацевтических фирм из 17 стран мира, в том числе и отечественные производители. Гели, производимые в Республике Беларусь, занимают удельный вес 29%, остальные 71% – это гели, поставляемые из стран ближнего и дальнего зарубежья. Лидерами среди поставщиков дальнего зарубежья являются производители из Нидерландов (1%), Палестины (3%) и Латвии (3%). Лидером по поставкам МЛС в форме гелей из стран ближнего

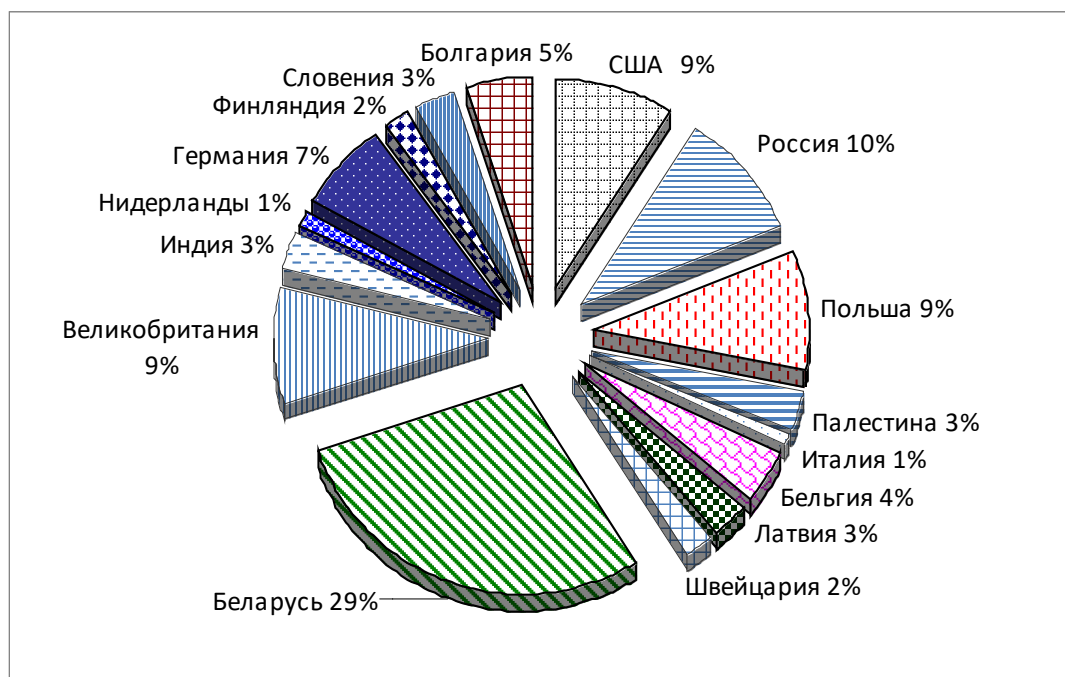


Рисунок 1. – Структура ассортимента гелей, зарегистрированных в Республике Беларусь, в зависимости от страны производства

зарубежья являются производители из Российской Федерации, доля которых на фармацевтическом рынке Республики Беларусь составляет 10%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа литературных источников дана характеристика современных гелеобразователей. Несомненный интерес при проведении фармацевтической разработки гелей, в плане выбора гелеобразователя, представляют макроголы, которые обладают рядом положительных свойств. Они обеспечивают стабильность физико-химических показателей гелей при хранении и устойчивость к микробной контаминации.

Проведенный анализ МЛС на фармацевтическом рынке Республики Беларусь указывает на то, что, несмотря на достаточный ассортимент МЛС для местного применения, МЛС в виде гелей уступают по количеству наименований мазям. Среди зарегистрированных МЛС в виде гелей наибольшую долю занимают гели, содержащие в качестве АФИ НПВС (26%) и антиагреганты (14,6%). Доля гелей белорусского производства составляет 29%.

SUMMARY

T. V. Shakolo, O. M. Khishova

SOME ASPECTS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF DERMATOLOGICAL GELS

The article describes the role of gelling agents in the composition of dermatological gels. Biopharmaceutical and technological approach to the choice of excipients is presented in obtaining medicinal gels. It is shown that macrogols are the most modern and promising gelling agents.

It is established that 96 drugs have been currently registered in the form of gels with different therapeutic properties in the Republic of Belarus. Out of them 29% are produced in the Republic of Belarus and the largest part is the gels containing non-steroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet agents as active pharmaceutical ingredients.

Keywords: gels, gelling agents, macrogols, pharmaceutical market, assortment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: учеб. для студентов высш. учеб. заведений / И. И. Краснюк [и др.]: под ред. И. И. Красню-

ка, Г. В. Михайловой. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 592 с.

2. Теслев, А. А. К вопросу применения твердых дисперстных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А. А. Теслев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 2. – С. 18–21.

3. ПАВ и ВМС в технологии лекарственных форм (Обзорная информация) / Г. С. Башура [и др.] – М.: ЦБНТИ Медпром. – 1988. – Вып. 3. – 51 с.

4. Полимеры для фармацевтической технологии: уч. пособие / под ред. проф. С. А. Кедика. – М.: ЗАО «ИФТ», 2011. – 661 с.

5. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных средств / Л. С. Новикова [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 2. – С. 125–131.

6. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. – Т.2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – Молодечно: тип. «Победа», 2016. – 1368 с.

7. Алюшин, М. Т. Роль новых вспомогательных веществ в совершенствовании технологии мягких лекарственных форм / М. Т. Алюшин // Фармация – 1980. – Т. 29, № 1. – С. 51–52.

8. Совершенствование состава и технологии мягких лекарственных форм с помощью полимерных вспомогательных веществ / В. А. Головкин [и др.] // Синтетические и биологические полимеры в фармации: Сб. научных трудов ВНИИФ. – 1990. – Т. XXVIII. – С. 70–75.

9. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 11.09.2018.

11. Грецкий, В. М. Носители лекарственных веществ в мазах / В. М. Грецкий, Г. В. Цагарейшвили. – Тбилиси, 1979. – С. 64–72.

10. Тенцова, А. И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А. И. Тенцова, В. М. Грецкий. – М.: Меди-

цина. – 1980. – 192 с.

12. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. – Т.1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

13. Encyclopedia of Polymer Science and Engineering / Ed. by A. Klingsberg, P. Piccinini. – New York: Wiley, 1985. – V. 7. – P. 514.

14. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных средств // Химико-фармацевтический журнал [Электронный ресурс]. – 2015. – № 9 (49). – Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/2767>. – Дата доступа: 31.07.2018.

15. Crescenzi, V. Synthesis and partial characterization of hydrogels obtained via glutaraldehyde crosslinked of acetylated chitosan and of hyaluronan derivatives / V. Crescenzi, A. Francescangeli, A. Taglienti, D. Capitani // Biomacromolecules. – 2003. – N 4. – P. 1045–1054.

16. Коваленко, С. М. Термогравиметрическое исследование нового лекарственного средства для лечения диабетических язв / С. М. Коваленко // Украинский журнал клинической и лабораторной медицины. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 59–62.

17. Шикова, Ю. В. Влияние высокомолекулярных соединений на адсорбционную активность мази / Ю. В. Шикова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 3. – С. 46–48.

18. Тенцова, А. И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова // Фармация. – 2014. – № 5. – С. 10–20.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 0212 64 81 36,
Шаколо Т.В.

Поступила 06.09.2018 г.